

15 DE AGOSTO DE 2005

Diabetes tipo 2: problemas energéticos

Una disminución perceptible en la producción energética de las mitocondrias -organelas celulares que se encargan de la producción de energía- parece ser un problema clave que lleva a la resistencia a la insulina y, por lo tanto, a la diabetes tipo 2, según indican estudios realizados por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes.

El equipo de investigación dijo que la resistencia a la insulina -una respuesta deteriorada a la presencia de la insulina- se detecta hasta 20 años antes de que los síntomas de la diabetes sean evidentes. En efecto, ahora se considera que la resistencia a la insulina es la mejor forma de predecir un eventual desarrollo de diabetes tipo 2, dijo el autor senior del estudio, Gerald I. Shulman, investigador del Instituto Médico Howard Hughes en la Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

"Esto proporciona una evidencia adicional de que las personas que son propensas a desarrollar diabetes presentan indicios de disfunción mitocondrial."

— **Gerald I. Shulman**

En el nuevo estudio que examina la forma en la que la insulina interactúa con las mitocondrias, que producen energía en el interior de células vivas, Shulman y sus colegas informan que encontraron que la producción energética de las mitocondrias estimulada por la insulina se reduce perceptiblemente en los músculos de adultos jóvenes que son delgados y saludables, que ya han desarrollado resistencia a la insulina y que tienen un riesgo mayor de desarrollar diabetes más tarde en su vida.

“Esto proporciona una evidencia adicional de que las personas que son propensas a desarrollar diabetes presentan indicios de disfunción mitocondrial”, dijo Shulman en una entrevista. Esto es importante porque las mitocondrias son las “fábricas de energía” de las células y producen la mayor parte de la energía química necesaria para la mantener la vida.

La nueva investigación, que está publicada en el número de septiembre de 2005 de la revista de libre acceso *PLoS Medicine*, indica que una disminución en la capacidad de quemar azúcares y grasas eficientemente es

una causa inicial y central del problema de la diabetes. Sus nuevos datos también sugieren que el defecto básico reside dentro de las mitocondrias, que existen en casi todas las células.

Los adultos jóvenes estudiados por el equipo de investigación son descendientes de padres que tienen diabetes tipo 2, lo que confirma aún más la idea de que el riesgo puede ser heredado y que el problema comienza mucho antes de que los síntomas de la diabetes sean evidentes. En un estudio de investigación anterior publicado en la revista *Science*, Shulman y sus colegas también habían encontrado que individuos mayores que son delgados y sanos tienen una reducción importante en la producción energética mitocondrial que lleva a la acumulación de grasa dentro de las células musculares, dando por resultado resistencia a la insulina. “Estos datos podrían explicar la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 que ocurre con el envejecimiento”, dijo Shulman.

En los nuevos estudios, Shulman y sus colegas de Yale -Kitt Falk Petersen y Sylvie Dufour- descubrieron que las mitocondrias de las células musculares responden pobremente a la estimulación con insulina. Las mitocondrias normales reaccionan a la insulina aumentando la producción de una molécula que transporta energía, el ATP, en un 90 por ciento. Pero las mitocondrias de las personas resistentes a la insulina que estudiaron sólo aumentaron la producción de ATP en un 5 por ciento.

“Estos datos demuestran que los índices de síntesis de ATP estimulados por la insulina están reducidos en descendientes resistentes a la insulina de padres con diabetes tipo 2”, según escribieron los investigadores en su informe. Su trabajo ofrece nuevas pistas sobre el comienzo del desarrollo de la resistencia a la insulina y ofrece indicios importantes sobre dónde reside el problema.

Entre sus resultados también había evidencia de una reducción severa en la cantidad de transporte de fósforo estimulado por la insulina en las células musculares de los participantes que eran resistentes a la insulina. Esto también indica un defecto dramático en la señalización de la insulina y podría explicar las anomalías observadas en la producción energética estimulada por la insulina en los sujetos de estudio resistentes a la misma, dado que el fósforo es un elemento clave en el complejo proceso de producción de energía de las mitocondrias, la vía de fosforilación oxidativa.

“La diabetes tipo 2 afecta a cerca de 171 millones de personas de todo el mundo y se espera que el número de personas que probablemente sean afectadas por la diabetes se duplique antes de 2030”, agregaron Shulman y sus colegas. “La diabetes tipo 2 se desarrolla cuando se combina la resistencia a la acción de la insulina con una secreción deteriorada de insulina”, lo que resulta en un severo exceso de provisión de azúcares y grasas en la sangre. “Los estudios han demostrado la presencia de la resistencia a la insulina en virtualmente todos los pacientes con diabetes tipo 2”, agregó Shulman. La diabetes es la causa principal de ceguera, enfermedades renales de estado terminal y pérdida de miembros sin relación con traumatismos, y se la asocia a costos de salud que exceden los 130 mil

millones de dólares al año en los Estados Unidos.

Tal investigación fundamental es importante porque el problema de la diabetes está creciendo rápidamente en todo el mundo, y se necesita de drogas eficaces para detener o incluso revertir el proceso de la enfermedad. La comprensión de la forma en la que el sistema energético interno de la célula es controlado por la hormona insulina y la forma en la que las mitocondrias se comportan, podría eventualmente llevar a mejores formas para superar o prevenir la diabetes.